

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. März 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/22116 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/02,
A61P 23/00 // A61K 33/00, 31:00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/10401

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. September 2001 (10.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 45 829.7 14. September 2000 (14.09.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): MESSER GRIESHEIM GMBH [DE/DE];
Frankfurt Airport Center 1/C9, Hugo-Eckener-Ring,
60547 Frankfurt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HORN, Nicola
[DE/DE]; Krakustrasse 4-6, 52064 Aachen (DE).
NEU, Peter [DE/DE]; In den Laken 8, 47228 Duisburg
(DE). THOMA, Klemens [DE/DE]; Taubenstrasse 26,
47800 Krefeld (DE). SCHUCHT, Fridtjof [DE/DE];
Josef-Brocker-Dyk 76, 47803 Krefeld (DE). PILGER,
Carsten [DE/DE]; Siedweg 12, 47447 Moers (DE).
BAUMERT, Jan-Hinrich [DE/DE]; Laurentiusstrasse
59, 52072 Aachen (DE). HECKER, Klaus [DE/DE];
Erfstrasse 2, 50126 Bergheim (DE). REYLE-HAHN,
Matthias [DE/DE]; Prinz-Friedrich-Leopold-Strasse

3, 14129 Berline (DE). ROSSAINT, Rolf [DE/DE];
Melatener Weg 18, 52074 Aachen (DE). COPPIN,
Arnold [BE/BE]; Seleenheidstrasse 85, 9111 Belsele
(BE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/22116 A1

(54) Title: VOLATILE ANAESTHETIC WITH XENON

(54) Bezeichnung: VOLATILE ANÄSTHESIEMITTEL MIT XENON

(57) Abstract: Said anaesthetic contains xenon or a xenon-containing gas and a volatile anaesthetic agent as a combination preparation for simultaneous, separate or serial application in anaesthesia. Halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane or desflurane are used as anaesthetic agent.

(57) Zusammenfassung: Das Anästhesiemittel enthält Xenon oder ein xenonhaltiges Gas und ein volatiles Anästhesiemittel als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung bei der Anästhesie. Als volatiles Anästhesiemittel werden Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran oder Desfluran eingesetzt.

Volatile Anästhesiemittel mit Xenon

Die Erfindung betrifft ein volatiles Anästhesiemittel, das Xenon enthält oder in Kombination mit Xenon eingesetzt wird.

5

Zu den volatilen Anästhesiemitteln zählen Methoxyfluran, Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran und Desfluran. Methoxyfluran wird aufgrund gesundheitlicher Risiken nicht mehr eingesetzt.

- 10 Xenon wird schon seit vielen Jahren als Inhalationsanästhesiemittel eingesetzt. Eine Übersicht über die anästhetischen und pharmakologischen Eigenschaften des Xenon findet sich in F. Giunta et al., "Xenon: a review of its anaesthetic and pharmacological properties", Applied Cardiopulmonary Pathophysiology 00: 1-9, 1996.
- 15 Als ein Maß der anästhetischen Potenz eines Anästhesiemittels wurde der sogenannte MAC-Wert (minimal alveolar concentration) eingeführt. Der MAC-Wert ist ein Richtwert in der Anästhesie. Die real erforderliche Anästhesiemittelkonzentration ist von Patient zu Patient verschieden und hängt von vielen Parametern wie u. a. dem Lebensalter ab. Die erforderliche Anästhesiemittelkonzentration schwankt daher gewöhnlich im Bereich des
- 20 0,7 bis 1,3 fachen Wertes des MAC-Wertes. Nach derzeitigem Kenntnisstand liegt der MAC-Wert beim Menschen für Xenon bei 71 Vol.-% Xenon.

- Die bekannten volatilen Inhalationsanästhesiemittel haben eine Reihe von Nachteilen. So haben diese Mittel Blutdruck senkende Wirkung, werden im Körper nur allmählich
- 25 abgebaut oder über Leber und Niere ausgeschieden und haben in der Regel unerwünschte Nebenwirkungen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Mittel für die Anästhesie bereitzustellen, das weniger Nachteile aufweist.

30

Überraschend wurde gefunden, daß bei einer Verabreichung von einem volatilen Anästhesiemittel mit gasförmigem Xenon die Nachteile bei dem Einsatz von volatilen Anästhesiemitteln deutlich verringert werden.

- 5 Gegenstand der Erfindung ist somit ein Anästhesiemittel mit den in Anspruch 1 beschriebenen Merkmalen.

Das Anästhesiemittel enthält als eine Komponente Xenon oder ein xenonhaltiges Gas und als weitere Komponente ein volatiles Anästhesiemittel, wobei die Komponenten zur
10 gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung bei der Anästhesie eingesetzt werden. Das Anästhesiemittel besteht vorzugsweise aus Xenon oder einem xenonhaltigen Gas und einem volatilen Anästhesiemittel. Das Anästhesiemittel, das besonders bevorzugt in Form der getrennten Komponenten in abgestimmter Weise zur Anästhesie eingesetzt wird, wird daher auch als Kombinationsanästhesiemittel oder als
15 Kombinationsinhalationsanästhesiemittel bezeichnet. Das Anästhesiemittel oder seine Komponenten sind bei Gebrauch gasförmig. Das Kombinationsinhalationsanästhesiemittel wird vorzugsweise unmittelbar vor dem Gebrauch hergestellt, indem die aktuell einzusetzenden Inhalationsanästhesiemittelkomponenten, Sauerstoff und gegebenenfalls ein Gas, vorzugsweise ein Gas mit inerten Eigenschaften (z. B. ein Inertgas) zu einem
20 atembaren Gas gemischt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Xenon und einem oder mehreren volatilen Anästhesiemitteln als Komponenten zur Herstellung eines
25 Kombinationsanästhesiemittels zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung der Komponenten bei der Anästhesie.

Das Kombinationsanästhesiemittel wird beim Menschen oder bei Säugetieren eingesetzt.

Als volatiles Anästhesiemittel werden z. B. Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran oder
30 Desfluran verwendet. Die Komponente des volatilen Anästhesiemittels bei dem Kombinationsanästhesiemittel kann auch ein Gemisch von zwei oder mehreren volatilen

Anästhesiemitteln sein. Bevorzugt wird der Einsatz eines einzelnen volatilen Anästhesiemittels in dem Kombinationsanästhesiemittel.

- Das Anästhesiemittel wird vorzugsweise während des Gebrauches durch Zudosierung von Xenon oder von einem xenonhaltigen Gas und einem volatilen Anästhesiemittel zu einem Gasstrom, der aus Sauerstoff besteht oder für die Atmung in ausreichender Menge Sauerstoff enthält, erzeugt. Die Zudosierung der Anästhesiemittelkomponenten erfolgt beispielsweise in einen Beatmungsschlauch eines Patienten. Das erzeugte Gasgemisch oder das Kombinationsanästhesiemittel enthalten Xenon im allgemeinen in einer Konzentration im Bereich von 10 bis 80 Vol.-%, vorzugsweise unterhalb des MAC-Wertes. Beispielsweise liegt die Konzentration von Xenon im Bereich von 10 bis 65 Vol.-%, vorzugsweise im Bereich von 30 bis 65 Vol.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 40 bis 65 Vol.-%, insbesondere im Bereich von 40 bis 50 Vol.-%.
- Die zur Anästhesie erzeugten Gasgemische können neben Xenon und dem volatilen Anästhesiemittel ein oder mehrere Gase oder bei Körpertemperatur und Normaldruck gasförmige Stoffe enthalten. Zusätzliche Gase sind beispielsweise ein Inertgas wie Stickstoff oder Edelgase (z. B. Helium, Neon, Argon, Krypton). Die Beimischung eines oder mehrerer inerten oder sich inert verhaltenden Gase kann sehr vorteilhaft sein, wenn wenig Xenon in den Körper gebracht werden soll. Dies kann zum Beispiel bei der Beendigung einer Narkose der Fall sein.

- Das erzeugte Gasgemisch oder das Kombinationsanästhesiemittel enthalten das volatile Anästhesiemittel vorzugsweise in einer Konzentration unterhalb des entsprechenden MAC-Wertes, beispielsweise unterhalb von 90 % des entsprechenden MAC-Wertes, vorzugsweise unterhalb von 75 % des entsprechenden MAC-Wertes, besonders bevorzugt unterhalb von 50 % des entsprechenden MAC-Wertes, insbesondere unterhalb von 25 % des entsprechenden MAC-Wertes.
- Bei Patienten mit Leber- oder Nierenschäden wird vorzugsweise Isofluran, bei Patienten mit einem Herzleiden oder krankem Herzen wird vorzugsweise Enfluran und in normalen Fällen wird vorzugsweise Isofluran, Sevofluran oder Desfluran als volatiles

Anästhesiemittel in dem Kombinationsanästhesiemittel eingesetzt. Für ein schnelles Aufwachen des Patienten nach der Narkose wird vorzugsweise Sevofluran oder Desfluran eingesetzt. Bei Kindern werden vorzugsweise Sevofluran oder Halothan als volatiles Anästhesiemittel in dem Kombinationsanästhesiemittel eingesetzt.

5

Die volatilen Anästhesiemittel Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran oder Desfluran werden vorzugsweise in den folgenden Konzentrationsbereichen im Kombinationsanästhesiemittel oder Gasgemisch beim Menschen eingesetzt: von 0,2 bis 0,75 Vol.-% bei Halothan, von 0,6 bis 1,6 Vol.-% bei Enfluran, von 0,5 bis 1,15 Vol.-% bei Isofluran, von 0,9 bis 2,0 Vol.-% bei Sevofluran und von 3,6 bis 6,0 Vol.-% bei Desfluran (Werte extrapoliert von Versuchen mit Schweinen).

10

Zur Anästhesie werden z. B. Gasgemische eingesetzt, bestehend aus 10 bis 65 Vol.-% Xenon, einem volatilen Anästhesiemittel, Sauerstoff und gegebenenfalls einem oder mehreren weiteren Gasen, wobei die Anteile aller Komponenten des Gasgemisches zusammen 100 Vol.-% ergeben. Der Sauerstoffgehalt in dem Gasgemisch beträgt in der Regel mehr als 20 Vol.-%, vorzugsweise um 30 Vol.-%. In besonderen Fällen, insbesondere in momentanen Notsituationen, können zeitweise Sauerstoffkonzentrationen von mehr als 40 Vol.-% im Gasgemisch (Atemgas), insbesondere um 50 Vol.-% oder mehr als 50 Vol.-%, je nach Anwendungsfall, vorteilhaft sein. Eine ständig erhöhte Sauerstoffkonzentration im Gasgemisch ist vorteilhaft insbesondere zur Anästhesie von Patienten mit pulmonalen Erkrankungen oder bei Operationen mit großem Blutverlust. In solchen Fällen werden beispielsweise Gasgemische mit Xenon und volatilem Anästhesiemittel mit einem Anteil von mindestens 30 Vol.-% Sauerstoff ($FiO_2 \geq 0,3$; $FiO_2 =$ fractional inspired oxygen tension) oder mindestens 50 Vol.-% Sauerstoff ($FiO_2 \geq 0,5$), je nach Anwendungsfall, eingesetzt.

20

25

In der Regel werden Anteile der Gaskomponenten im erzeugten Gasgemisch während einer Narkose verändert, das heißt die Anästhesiemittelkomponenten oder eine der Anästhesiemittelkomponenten werden nicht konstant oder nur zeitweise konstant gehalten. Die Anteile der Anästhesiemittelkomponenten werden z.B. einzeln oder paarweise stufenweise oder stetig verändert. Eine Komponente wie Xenon oder volatiles

30

Anästhesiemittel kann über ein Zeitintervall während der Narkose auch ganz ausgesetzt werden.

Beispiele von Gasgemischen (Konzentrationsstufen), zwischen denen in einer Narkose gewechselt werden kann (z.B. von einem Gasgemisch mit 30 Vol.-% Sauerstoff zu einem Gasgemisch mit 50 Vol.-% Sauerstoff), sind in den Tabellen 1 bis 5 aufgeführt. Die Gasgemische werden in der Regel in der Weise hergestellt, daß zu einem Trägergasstrom aus reinem Xenon die Volumenanteile der übrigen Komponenten (z.B. von Sauerstoff und einem volatilen Anästhesiemittel) zudosiert werden. Die Gasdosierung erfolgt in der Regel mit einem Anästhesiegerät. Eine Narkose wird in vielen Fällen mit einem Injektionsanästhesiemittel wie Propofol eingeleitet und mit dem Kombinationsinhalationsanästhesiemittel aufrechterhalten. Beispielsweise wird ein Gasgemisch aus 70 Vol.-% Xenon und 30 Vol.-% Sauerstoff zu Beginn der Inhalationsnarkose verabreicht. Bei höherer Sauerstoffdosierung wird z. B. auf eine andere Sauerstoffkonzentrationsstufe, wie in den Tabellen 1 bis 5 gezeigt, umgestellt, wobei die Narkosetiefe durch Veränderung der Konzentration des volatilen Anästhesiemittels in den aufgeführten Bereichen eingestellt wird. Im Verlauf der Narkose wird auf eine andere Sauerstoffkonzentrationsstufe oder die ursprüngliche Sauerstoffkonzentrationsstufe umgestellt.

20

Tabelle 1: Beispiele von Xenon/Isofluran/Sauerstoff-Gasgemischen (für die Anästhesie des Menschen)

| Sauerstoff / vol.-% | Isofluran / vol.-% Bereich: von / bis | Xenon / vol.-% (ungefährer Wert) |
|---------------------|--|-------------------------------------|
| 25 | 0 / 0 | 75 |
| 30 | 0 / 0 | 70 |
| 35 | 0 / 0,15 | 65 |
| 40 | 0,15 / 0,3 | 60 |
| 45 | 0,25 / 0,38 | 55 |
| 50 | 0,35 / 0,45 | 50 |
| 55 | 0,4 / 0,53 | 45 |

| | | |
|----|-------------|----|
| 60 | 0,45 / 0,6 | 40 |
| 70 | 0,53 / 0,85 | 30 |
| 80 | 0,85 / 1 | 20 |
| 90 | 1 / 1,15 | 10 |

Tabelle 2: Beispiele von Xenon/Enfluran/Sauerstoff-Gasgemischen (für die Anästhesie des Menschen)

| Sauerstoff / vol.-% | Enfluran / vol.-% Bereich: von / bis | Xenon / vol.-% (ungefährer Wert) |
|---------------------|---|-------------------------------------|
| 25 | 0 / 0 | 75 |
| 30 | 0 / 0 | 70 |
| 35 | 0 / 0,3 | 65 |
| 40 | 0,3 / 0,6 | 60 |
| 45 | 0,5 / 0,8 | 55 |
| 50 | 0,8 / 1,0 | 50 |
| 55 | 1,0 / 1,2 | 45 |
| 60 | 1,2 / 1,3 | 40 |
| 70 | 1,3 / 1,4 | 30 |
| 80 | 1,4 / 1,5 | 20 |
| 90 | 1,5 / 1,6 | 10 |

5

Tabelle 3: Beispiele von Xenon/Desfluran/Sauerstoff-Gasgemischen (für die Anästhesie des Menschen)

| Sauerstoff / vol.-% | Desfluran / vol.-% Bereich: von / bis | Xenon / vol.-% (ungefährer Wert) |
|---------------------|--|-------------------------------------|
| 25 | 0 / 0 | 75 |
| 30 | 0 / 0 | 70 |
| 35 | 0,5 / 0,8 | 65 |
| 40 | 0,8 / 1,0 | 60 |

- 7 -

| | | |
|----|-----------|----|
| 45 | 1,0 / 1,5 | 55 |
| 50 | 1,5 / 2,0 | 50 |
| 55 | 2,0 / 2,5 | 45 |
| 60 | 2,5 / 3,0 | 40 |
| 70 | 3,0 / 4,0 | 30 |
| 80 | 4,0 / 5,0 | 20 |
| 90 | 5,0 / 6,0 | 10 |

Tabelle 4: Beispiele von Xenon/Sevofluran/Sauerstoff-Gasgemischen (für die Anästhesie des Menschen)

| Sauerstoff / vol.-% | Sevofluran / vol.-% Bereich: von / bis | Xenon / vol.-% (ungefährer Wert) |
|---------------------|---|-------------------------------------|
| 25 | 0 / 0 | 75 |
| 30 | 0 / 0 | 70 |
| 35 | 0,4 / 0,6 | 65 |
| 40 | 0,6 / 0,9 | 60 |
| 45 | 0,9 / 1,1 | 55 |
| 50 | 1,1 / 1,3 | 50 |
| 55 | 1,3 / 1,5 | 45 |
| 60 | 1,5 / 1,7 | 40 |
| 70 | 1,7 / 1,8 | 30 |
| 80 | 1,8 / 1,9 | 20 |
| 90 | 1,9 / 2,0 | 10 |

5

Tabelle 5: Beispiele von Xenon/Halothan/Sauerstoff-Gasgemischen (für die Anästhesie des Menschen)

| Sauerstoff / vol.-% | Halothan / vol.-% Bereich: von / bis | Xenon / vol.-% (ungefährer Wert) |
|---------------------|---|-------------------------------------|
| 25 | 0 / 0 | 75 |
| 30 | 0 / 0 | 70 |

| | | |
|----|-------------|----|
| 35 | 0 / 0,1 | 65 |
| 40 | 0,1 / 0,15 | 60 |
| 45 | 0,15 / 0,22 | 55 |
| 50 | 0,22 / 0,35 | 50 |
| 55 | 0,35 / 0,42 | 45 |
| 60 | 0,42 / 0,5 | 40 |
| 70 | 0,5 / 0,6 | 30 |
| 80 | 0,6 / 0,7 | 20 |
| 90 | 0,7 / 0,75 | 10 |

Bei konstanter Sauerstoffkonzentration (z. B. 30 Vol.-% Sauerstoff) können verschiedene Xenonkonzentrationen durch Dosierung eines zusätzlichen Inertgases wie Stickstoff eingestellt werden, z. B. ein Gasgemisch mit 30 Vol.-% Sauerstoff, 60 Vol.-% Xenon, 1,2 Vol.-% Isofluran und restliches Gas Stickstoff.

Vorteilhaft wird in dem Kombinationsanästhesiemittel oder Gasgemisch der Anteil von Xenon und volatilem Anästhesiemittel so bemessen, daß der Blutdruck des Patienten während der Anästhesie im wesentlichen konstant bleibt oder daß kritische Blutdruckwerte bei einem Patienten während der Anästhesie vermieden werden.

Dies wird nach derzeitigem Kenntnisstand bei Xenon-Konzentrationen im Bereich von 30 bis 55 Vol.-% in Kombination mit 0,25 bis 0,85 Vol.-% Isofluran, 0,5 bis 1,4 Vol.-% Enfluran, 1,0 bis 4,0 Vol.-% Desfluran, 0,9 bis 1,8 Vol.-% Sevofluran oder 0,15 bis 0,6 Vol.-% Halothan erreicht.

15

Die kombinierte Verwendung von Xenon und einem volatilen Anästhesiemittel bringt große Vorteile bei der Anästhesie gegenüber der Verwendung des einzelnen Anästhesiemittels. Bei dem Kombinationsinhalationsanästhesiemittel ist ein Sauerstoffgehalt im Beatmungsgas von mehr als 29 Vol.-% möglich (MAC von Xenon bei 71 % beim Menschen). Kritische Operationen, die eine höhere Sauerstoffzufuhr bei der Beatmung des Menschen erfordern, sind daher möglich, wobei die Vorteile bei der Verabreichung von Xenon weitgehend genutzt werden. Die volatilen Anästhesiemittel werden in solchen Mengen einsetzbar, wo die Nebenwirkungen der volatilen Anästhesiemittel nicht mehr in

20

dem bekannten Maße auftreten. Insbesondere erhält der Anästhesist bei dem Kombinationsanästhesiemittel eine höhere Flexibilität in der Steuerung einer Narkose. Überraschenderweise läßt sich durch Verabreichung von Xenon die in der Regel mehr oder weniger ausgeprägte Absenkung des Blutdruckes bei der Anästhesie gegensteuern und sogar weitgehend kompensieren. Durch gezielte Dosierung von Xenon in das Atemgas wird bei Einsatz eines volatilen Anästhesiemittels eine möglicherweise gefährliche Blutdrucksenkung verhindert.

- Beispielsweise gibt es einen additiven anästhetischen Effekt von inhaliertem Xenon und Isofluran, der es dem Anästhesisten erlaubt, die Anästhesie mit Xenon in einer schnellen, einfachen und billigen Weise zu ergänzen, wenn ein höherer Sauerstoffbedarf des Patienten besteht. Z.B. bei einem FiO_2 0,5 ergibt sich eine Xenon-Konzentration von 50 Vol.-%, der MAC von Isofluran wird um etwa 30 % gesenkt. Dies erlaubt eine Senkung der Isofluran-Dosis, was die Nebenwirkungen reduziert und zu einer sichereren Anästhesietechnik führt. Die kombinierte Dosierung von Xenon und einem volatilen Anästhesiemittel zur Anästhesie ist besonders vorteilhaft bei Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen und bei Operationen mit zu erwartendem hohen Blutverlust.
- Das eingesetzte Xenon-Gas hat im allgemeinen die natürliche Isotopenzusammensetzung. Die Isotopenzusammensetzung des Xenons kann sich von der natürlichen Isotopenzusammensetzung unterscheiden.

- Das Xenon-Gas wird vorzugsweise in hoher Reinheit, wie für medizinische Gase üblich, eingesetzt. Das Xenon-Gas dient als reines Gas oder im Gemisch mit anderen Gasen als Komponente von einem Kombinationsinhalationsanästhesiemittel oder Kombinationsinhalationsnarkosemittel zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung mit den anderen Anästhesiemittelkomponenten bei der Anästhesie.
- Gasförmiges Xenon wird im allgemeinen als komprimiertes, reines Gas in Druckgasbehältern wie Druckgasflaschen oder Druckdosen bereitgestellt. Xenon kann

auch in einem Behälter als verflüssigtes Gas oder in kälteverfestigter Form bereitgestellt werden. Volatile Anästhesiemittel werden im allgemeinen als Flüssigkeiten bereitgestellt.

Volatile Anästhesiemittel und Xenon werden als Kombinationsanästhesiemittel

- 5 beispielsweise mit Minimal flow-Anästhesiegeräten oder sogenannten Closed loop-Anästhesiegeräten, z.B. mit dem Gerät "Physioflex" von der Firma Dräger (Lübeck, Deutschland), verabreicht.

10

Beispiele

15

1. Durchführung der Narkose mit Halothan-Xenon am Schwein

Methode

- Nach Genehmigung der zuständigen Tierschutzbehörde (Bez.-Regierung Köln, AZ: 23.203.2-AC 38, 27/99) wurde die Bestimmung des MAC-Wertes an 10 weiblichen
- 20 Schweinen einer deutschen Landrasse mit einem Gewicht vom 28,6 - 35,8 kg (im Mittel 31,5 kg) bestimmt. Bei Aufnahme der Versuchstiere in das Institut für Versuchstierkunde der RWTH Aachen wurden alle Tiere von Tierärzten des Instituts eingehend untersucht. Diese Untersuchung umfaßte unter anderem das Verhalten des Tieres, die Körperhaltung, Gliedmaßen, Haut und Haare und die Schleimhäute. Herz und Lungen wurden auskultiert.
- 25 Bei keinem Tier zeigten sich krankheitsbedingte Veränderungen. Die Körpertemperatur der Tiere lag nach Aufnahme zwischen 37,2 und 39,2 °C (im Mittel bei 38,2°C). Nach einer Überwachungsperiode von mindestens fünf Tagen und Ernährung mit einer Standardtiernahrung für Schweine, wurden die Tiere in den Versuch gebracht.

30 Tiervorbereitung und Monitoring

Nach einer Prämedikation von 3 mg/kg Azaperon i.m. (intramuskulös) wurde 20 min. später eine Venenverweilkanüle in eine Ohrvene gelegt. Die Einleitung der Narkose

erfolgte mit Propofol in 2 mg/kg KG. Die Intubation erfolgte ohne Muskelrelaxanz mit einem 7.5 mm Woodbridge-Tubus. Im weiteren Verlauf wurde eine arterielle Kanüle percutan in die Ohrarterie zur blutigen Blutdruckmessung und div. Blutabnahmen gelegt. Die Narkose wurde in dieser Phase mit Boli von 20 mg/kg KG Propofol fortgesetzt. Die kumulativen Dosen lagen zwischen 170 und 500 mg (im Mittel 276 mg).

Die Tiere wurden kontrolliert beatmet, so daß das expiratorische CO₂ kontinuierlich zwischen 40-45 mmHg lag. Alle Tiere wurden mit einem Inspirations/Expirationsverhältnis von 1:1 und einem positiv end-expiratorischen Druck (PEEP) von +3 cmH₂O beatmet. Als Narkosegerät diente ein Dräger PhysioFlex. Die Körpertemperatur wurde mittels einer Heizdecke (warm-touch, Mallinckrodt Medical, Ireland) auf einer Temperatur zwischen 38,0 °C und 39,5 °C konstantgehalten. Kontinuierlich wurden MAP (mittlerer arterieller Druck; mean arterial blood pressure), HR (Herzfrequenz; heart rate), Temperatur gemonitort (AS/3 compact, Datex-Engström, Helsinki/Finnland). Bei Applikation des supramaximalen Stimulus wurden die jeweils aktuellen Werte notiert. Die in- und expiratorische Konzentration des Halothans wurde mittels Infrarot Spektroskopie (AS/3 compact, Datex-Engström, Helsinki, Finnland) die inspiratorische Xenon-Konzentration wurde mittels Infrarot Spektroskopie mit Hilfe des PhysioFlex (Physio á Dräger company, Lübeck Germany) gemonitort. Aufgrund der pharmacokinetischen Eigenschaften des Edelgases Xenon, ist von einer sehr raschen Äquilibration zwischen inspirations- und expirations Konzentration auszugehen, so daß bei einer standardmäßigen Äquilibrierungszeit von 20 min. davon ausgegangen darf, daß die inspirations- und expirations Konzentration identisch ist.

Bei jeder Messung wurden PaO₂ (Partialdruck von Sauerstoff; tension in arterial blood), PaCO₂ (Partialdruck von Kohlendioxid; carbondioxid tension in arterial blood), pH-Wert, Natrium und Kalium mittels eines Blutgasanalysators (ABL 500 + EML 100, Radiometer Copenhagen, Danmark) bestimmt.

Die Harnblase wurde katheterisiert. Mit Beginn der Katheterisierung wurde bis zum Ende des Versuchs eine kontinuierliche Infusion einer Elektrolytlösung von 0,1 ml/kg KG/min begonnen. Nach Beendigung der Präparation wurde die Narkose mit Halothan solange fortgeführt, bis die Propofolwirkung keinen Einfluß auf den MAC-Wert hatte. Zur Bestimmung des Zeitpunkts dienten die Berechnungen nach Cockshott et al. und Adams et al., die beide zeigen konnten, daß die Propofol-But-Konzentration bei Boli-Gaben von 2-

5 mg/kg KG (KG: Körpergewicht) nach 45 min auf unter 10 % der Ausgangskonzentration abgesunken war.

Experimentelles Protokoll

- 5 Zur Bestimmung der MAC-Werte von Halothan in 0, 15, 30, 40, 50 und 65 Vol.-% Xenon wurde die Konzentration des Halothans in Schritten um 0,1 Vol. % erhöht bzw. erniedrigt. Die 10 Tiere wurden randomisiert den je zwei Versuchsgruppen zugeteilt. Gruppe 1 begann mit Xenon 0 Vol.-% und absteigenden Konzentrationen des Halothans. Die 2. Gruppe begann mit Xenon 65 Vol.-% und aufsteigenden Konzentrationen. Generell wurde
- 10 frühestens 3 Stunden nach Prämedikation und 1 Stunde nach der letzten Propofol-Gabe mit dem Versuchsprotokoll begonnen. Hierdurch ließen sich Einflüsse der Prämedikation und der Propofolgaben ausschließen. Bis zum nächsten Messzeitpunkt wurde eine Äquilibrationszeit von mindestens 15 min. eingehalten und abgewartet bis sich steady-state-Bedingungen eingestellt hatten. Die Messungen wurden solange durchgeführt, bis
- 15 eine Änderung der Reaktion auf den Schmerzreiz zu verzeichnen war.

Messung

Ein supramaximaler Schmerzstimulus wurde nach der dew-claw-clamp Methode von Eger et al. (1988) durchgeführt.

20

Ergebnisse

Die Ergebnisse der einzelnen Xenon-Konzentrationen sind in Tab. 6 dargestellt.

| Xenon concentration (Vol. %) | Probitanalyse | | Empirische Daten |
|------------------------------------|--|--|-----------------------------------|
| | MAC _{halo} Median (Vol. %) | MAC _{halo} bei 95 % Konfidenz (Vol. %) | MAC _{halo} mean ± SEM |
| 0 | 1,02 | 0,95 – 1,09 | 1,08 ± 0,07 |
| 15 | 0,88 | 0,81 – 0,94 | 0,93 ± 0,07 |

- 13 -

| | | | |
|----|------|-------------|-------------|
| 30 | 0,81 | 0,75 – 0,87 | 0,87 ± 0,06 |
| 40 | 0,69 | 0,62 – 0,75 | 0,75 ± 0,06 |
| 50 | 0,65 | 0,58 – 0,72 | 0,71 ± 0,07 |
| 65 | 0,54 | 0,48 – 0,61 | 0,6 ± 0,06 |

Tabelle 6: Dargestellt ist jeweils der Median mit dem 95 % Konfidenz-Intervall (mean: Mittelwert; SEM: standard error of the mean).

5 Gasparameter, Hämodynamik und Elektrolyte

Während des gesamten Versuchsablaufs wurden die gemonitorten Parameter möglichst konstant gehalten. Es zeigen sich zwischen den unterschiedlichen Xenon-Konzentrationen keine signifikanten Unterschiede. Einzig der PaO_2 veränderte sich entsprechend des FiO_2 (fractional inspired oxygen tension). Durch Bestimmung des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Indexes lassen

10 sich die Werte jedoch gut miteinander Vergleichen (s. Tab. 7 und 8).

| Xenon (Vol.-%) | Temperatur (°C) mean ± SD | PaO_2 (mmHg) mean ± SD | $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Index | PaCO_2 (mmHg) mean ± SD | pH mean ± SD |
|-------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--|-----------------|
| 0 | 38,1 ± 0,6 | 459 ± 41 | 483 | 43 ± 2 | 7,48 ± 0,03 |
| 15 | 38,3 ± 0,5 | 383 ± 35 | 479 | 44 ± 2 | 7,48 ± 0,02 |
| 30 | 38,3 ± 0,4 | 331 ± 41 | 509 | 44 ± 2 | 7,49 ± 0,03 |
| 40 | 38,3 ± 0,4 | 277 ± 29 | 504 | 43 ± 2 | 7,48 ± 0,03 |
| 50 | 38,3 ± 0,5 | 226 ± 16 | 502 | 43 ± 2 | 7,48 ± 0,02 |
| 65 | 38,1 ± 0,5 | 147 ± 23 | 487 | 42 ± 2 | 7,48 ± 0,04 |

Tab. 7: Dargestellt sind die Meßergebnisse bei verschiedenen Xenon-Konzentrationen als mean ± SD (Mittelwert ± Standardabweichung).

15

| Xenon (Vol.-%) | HR (min^{-1}) mean ± SD | MAP (mmHg) mean ± SD | Natrium mean ± SD | Kalium mean ± SD |
|-------------------|---------------------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|
| 0 | 91 ± 14 | 62 ± 11 | 138 ± 1,5 | 4,5 ± 0,9 |

| | | | | |
|----|---------|---------|-----------|-----------|
| 15 | 88 ± 10 | 65 ± 10 | 138 ± 2,0 | 4,6 ± 0,9 |
| 30 | 89 ± 9 | 70 ± 13 | 138 ± 1,8 | 4,5 ± 0,9 |
| 40 | 90 ± 10 | 72 ± 14 | 138 ± 1,6 | 4,4 ± 0,6 |
| 50 | 91 ± 9 | 74 ± 14 | 139 ± 1,5 | 4,0 ± 0,4 |
| 65 | 91 ± 11 | 77 ± 10 | 138 ± 1,9 | 3,9 ± 0,4 |

Tab. 8: Dargestellt sind HR und MAP bei von Xenon 0 bis 65 Vol.-% als mean ± SD (Mittelwert ± Standardabweichung).

5 2. Durchführung der Narkose mit Isofluran-Xenon am Schwein

Die Versuche mit Isofluran-Xenon am Schwein wurden analog zu Beispiel 1 durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

10

| Parameter | Xenon 65 Vol.-% | Xenon 50 Vol.-% | Xenon 40 Vol.-% |
|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| HR[min^{-1}] | 104,5 ± 5 | 100 ± 4,6 | 97,6 ± 3,66 |
| MAP[mmHg] | 75,2 ± 3,6 | 75,4 ± 3,48 | 72 ± 3,15 |
| Temp[°C] | 38,5 ± 0,4 | 38,9 ± 0,31 | 39,2 ± 0,25 |
| Na ⁺ [mmol/l] | 137 ± 0,5 | 136 ± 0,54 | 135,7 ± 0,47 |
| K ⁺ [mmol/l] | 4,2 ± 0,13 | 4,26 ± 0,17 | 4,63 ± 0,14 |
| Cl ⁻ [mmol/l] | 98 ± 0,55 | 97,5 ± 0,83 | 98 ± 0,67 |
| Glucose[mmol/l] | 4,33 ± 0,36 | 4,39 ± 0,43 | 4,8 ± 0,34 |
| SpO ₂ [%] | 99,4 ± 0,27 | 99,4 ± 0,22 | 99,4 ± 0,22 |
| PaO ₂ [mmHg] | 148,58 ± 3,28 | 228,9 ± 3,74 | 289,39 ± 17,4 |
| PaCO ₂ [mmHg] | 38,54 ± 1,12 | 38,49 ± 0,56 | 38,55 ± 1,15 |
| BE[mmol/l] | 5,75 ± 0,69 | 5,98 ± 0,62 | 6,4 ± 0,59 |
| pH | 7,48 ± 0,01 | 7,48 ± 0,01 | 7,49 ± 0,01 |

| | | | |
|---------------------------|--------------|-------------|--------------|
| HCO ₃ [mmol/l] | 29,24 ± 0,65 | 29,46 ± 0,6 | 29,83 ± 0,58 |
| Lactat[mmol/l] | 0,98 ± 0,07 | 0,96 ± 0,1 | 0,91 ± 0,1 |

Tabelle 9: Meßergebnisse (mean ± SEM; SpO₂: Sauerstoffsättigung; BE: Basenüberschuß, base excess)

| Parameter | Xenon 30 Vol.-% | Xenon 15 Vol.-% | Xenon 0 Vol.-% |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|
| HR[min^{-1}] | 94,8 \pm 2,66 | 93 \pm 3,14 | 95,3 \pm 4,73 |
| MAP[mmHg] | 70,6 \pm 3,5 | 73,8 \pm 5,35 | 73,6 \pm 4,66 |
| Temp[$^{\circ}\text{C}$] | 39,28 \pm 0,21 | 38,9 \pm 0,16 | 38,6 \pm 0,29 |
| Na ⁺ [mmol/l] | 136 \pm 0,44 | 136 \pm 0,33 | 136 \pm 0,42 |
| K ⁺ [mmol/l] | 4,65 \pm 0,14 | 4,53 \pm 0,1 | 4,26 \pm 0,22 |
| Cl ⁻ [mmol/l] | 97 \pm 0,87 | 97,3 \pm 0,73 | 97 \pm 0,95 |
| Glucose[mmol/l] | 5,02 \pm 0,17 | 4,86 \pm 0,18 | 4,81 \pm 0,2 |
| SpO ₂ [%] | 99 \pm 0,21 | 99,4 \pm 0,16 | 99 \pm 0,15 |
| PaO ₂ [mmHg] | 347 \pm 8,09 | 441,85 \pm 11,6 | 498,42 \pm 13,3 |
| PaCO ₂ [mmHg] | 37,88 \pm 0,83 | 38,01 \pm 1,13 | 37,92 \pm 1,17 |
| BE[mmol/l] | 7,3 \pm 0,67 | 6,82 \pm 0,68 | 6,68 \pm 0,49 |
| pH | 7,49 \pm 0,01 | 7,49 \pm 0,02 | 7,5 \pm 0,02 |
| HCO ₃ ⁻ [mmol/l] | 30,64 \pm 0,62 | 30,19 \pm 0,65 | 30,03 \pm 0,42 |
| Lactat[mmol/l] | 0,92 \pm 0,1 | 0,9 \pm 0,1 | 0,83 \pm 0,06 |

Tabelle 10: Meßergebnisse (mean \pm SEM)

| Parameter | Xenon 65 Vol.-% | Xenon 50 Vol.-% | Xenon 40 Vol.-% |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| PaO ₂ [mmHg] | 148,58 \pm 3,28 | 228,9 \pm 3,74 | 289,39 \pm 17,4 |
| PaCO ₂ [mmHg] | 38,54 \pm 1,12 | 38,49 \pm 0,56 | 38,55 \pm 1,15 |
| BE[mmol/l] | 5,75 \pm 0,69 | 5,98 \pm 0,62 | 6,4 \pm 0,59 |
| pH | 7,48 \pm 0,01 | 7,48 \pm 0,01 | 7,49 \pm 0,01 |
| HCO ₃ ⁻ [mmol/l] | 29,24 \pm 0,65 | 29,46 \pm 0,6 | 29,83 \pm 0,58 |
| Lactat[mmol/l] | 0,98 \pm 0,07 | 0,96 \pm 0,1 | 0,91 \pm 0,1 |

5 Tabelle 11: Gemessene Parameter (Mittelwerte; mean \pm SEM)

| Parameter | Xenon 30 Vol.-% | Xenon 15 Vol.-% | Xenon 0 Vol.-% |
|---------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| PaO ₂ [mmHg] | 347 ± 8,09 | 441,85 ± 11,6 | 498,42 ± 13,3 |
| PaCO ₂ [mmHg] | 37,88 ± 0,83 | 38,01 ± 1,13 | 37,92 ± 1,17 |
| BE[mmol/l] | 7,3 ± 0,67 | 6,82 ± 0,68 | 6,68 ± 0,49 |
| pH | 7,49 ± 0,01 | 7,49 ± 0,02 | 7,5 ± 0,02 |
| HCO ₃ [mmol/l] | 30,64 ± 0,62 | 30,19 ± 0,65 | 30,03 ± 0,42 |
| Lactat[mmol/l] | 0,92 ± 0,1 | 0,9 ± 0,1 | 0,83 ± 0,06 |

Tabelle 12: Gemessene Parameter (Mittelwerte; mean ± SEM)

5

| Xenon [Vol.-%] | Isofluran MAC [Vol.-%] | untere Grenze [Vol.-%] | obere Grenze [Vol.-%] | Abnahme des MAC _{iso} im Vergleich zu 100 Vol.-% O ₂ | Abnahme des MAC _{iso} per 10% Xenon |
|-------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---|---|
| Xenon 65 % | 1,15 | 1,03 | 1,26 | 34,4 % | 0,1 |
| Xenon 50 % | 1,29 | 1,18 | 1,40 | 28,0 % | 0,1 |
| Xenon 40 % | 1,55 | 1,44 | 1,68 | 13,8 % | 0,07 |
| Xenon 30 % | 1,68 | 1,58 | 1,79 | 8,5% | 0,05 |
| Xenon 15 % | 1,78 | 1,69 | 1,88 | 3,2 % | 0,04 |
| Xenon 0 % | 1,82 | 1,72 | 1,91 | | |

Tabelle 13: Isofluran-MAC-Wert in Abhängigkeit der inhalieren Xenon-Konzentration, berechnet nach Probitanalyse (median with 95% confidence limits)

Patentansprüche

1. Anästhesiemittel, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas und ein volatiles Anästhesiemittel als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich
5 abgestuften Anwendung bei der Anästhesie.
2. Anästhesiemittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das volatile Anästhesiemittel Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran oder Desfluran ist.
- 10 3. Anästhesiemittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Xenon in einer Konzentration unterhalb der minimalen alveolaren Konzentration (MAC) eingesetzt wird.
4. Anästhesiemittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Xenon in einer Konzentration im Bereich von 10 bis 80 Vol.-% eingesetzt wird.
- 15 5. Anästhesiemittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Xenon in einer Konzentration im Bereich von 10 bis 65 Vol.-% eingesetzt wird.
6. Anästhesiemittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß
20 Xenon in einer Konzentration im Bereich von 30 bis 65 Vol.-% eingesetzt wird.
7. Anästhesiemittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Xenon in einer Konzentration im Bereich von 40 bis 65 Vol.-% eingesetzt wird.
- 25 8. Anästhesiemittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das volatile Anästhesiemittel in einer Konzentration unterhalb der minimalen alveolaren Konzentration (MAC) eingesetzt wird.
9. Anästhesiemittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das
30 volatile Anästhesiemittel in einer Konzentration unterhalb von 90 % des Wertes der entsprechenden minimalen alveolaren Konzentration (MAC) eingesetzt wird.

10. Anästhesiemittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das volatile Anästhesiemittel in einer Konzentration unterhalb von 75 % des Wertes der entsprechenden minimalen alveolaren Konzentration (MAC) eingesetzt wird.

- 5 11. Anästhesiemittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das volatile Anästhesiemittel Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran oder Desfluran ist und in dem Konzentrationsbereich von 0,2 bis 0,75 Vol.-% bei Halothan, von 0,6 bis 1,6 Vol.-% bei Enfluran, von 0,5 bis 1,15 Vol.-% bei Isofluran, von 0,9 bis 2,0 Vol.-% bei Sevofluran und von 3,6 bis 6,0 Vol.-% bei Desfluran eingesetzt wird.

10

12. Gasgemisch zur Anästhesie, bestehend aus 10 bis 65 Vol.-% Xenon, einem volatilen Anästhesiemittel und Sauerstoff, wobei die Anteile von Xenon, volatilem Anästhesiemittel und Sauerstoff zusammen 100 Vol.-% ergeben.

- 15 13. Gasgemisch nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil von Xenon und volatilem Anästhesiemittel so bemessen ist, daß der Blutdruck des Patienten im wesentlichen nicht verändert wird.

20 14. Gasgemisch nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil von Sauerstoff mindestens 30 Vol.-% beträgt.

15. Gasgemisch nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil von Sauerstoff mindestens 50 Vol.-% beträgt.

- 25 16. Gasgemisch zur Anästhesie, bestehend aus 10 bis 65 Vol.-% Xenon, einem volatilen Anästhesiemittel, Sauerstoff und einem oder mehreren sich inert verhaltenden Gasen, wobei die Anteile aller Komponenten des Gasgemisches zusammen 100 Vol.-% ergeben.

30 17. Verwendung von Xenon und einem volatilen Anästhesiemittel zur Herstellung eines Kombinationsanästhesiemittels zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung der Komponenten bei der Anästhesie.

- 20 -

18. Verwendung von Xenon und einem volatilen Anästhesiemittel zur Herstellung eines Kombinationsanästhesiemittels zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung der Komponenten bei der Anästhesie von Patienten mit cardiopulmonalen Erkrankungen oder bei Operationen mit hohem Blutverlust.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte I Application No

PCT/EP 01/10401

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/02 A61P23/00 //A61K33/00,31:02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, PHARMAPROJECTS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | EP 0 523 315 A (UNION CARBIDE IND GASES TECH) 20 January 1993 (1993-01-20) *siehe Zusammenfassung, Spalte 3, Zeilen 44-55, Anspruch 1* | 1-18 |
| X | US 4 113 883 A (BAGNALL ROBERT DAVID) 12 September 1978 (1978-09-12) *siehe Zusammenfassung, Spalte 1, Zeilen 31-46* | 1-18 |
| X | WO 00 04909 A (MESSER GRIESHEIM GMBH ;NEU PETER (DE); ISELHORST RALF (DE); PILGER) 3 February 2000 (2000-02-03) *siehe Zusammenfassung, Seite 2, Absatz 2, Seite 3, Absatz 2, Zeilen 9-13, Anspruch 6* | 1-18 |
| | --- -/- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

24 January 2002

Date of mailing of the International search report

13/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Stoltner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/10401

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| Y,P | WO 00 53192 A (PETZELT CHRISTIAN ;KOX WOLFGANG J (DE); AGA AB (SE)) 14 September 2000 (2000-09-14) *siehe Zusammenfassung, Seite 6, Absatz 2, Ansprüche 1, 12-14* | 1-18 |
| Y | F. GIUNTA ET AL.: "Xenon: A review of its anaesthetic and pharmacological properties" APPLIED CARDIOPULMONARY PATHOPHYSIOLOGY, vol. 6, no. 2, 1996, pages 95-103, XP002188236 *siehe Zusammenfassung, Seite 95, Spalte links, "introduction"* | 1-18 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/10401

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0523315 | A | 20-01-1993 | US 5099834 A | 31-03-1992 |
| | | | AT 135201 T | 15-03-1996 |
| | | | BR 9201376 A | 21-09-1993 |
| | | | CA 2062137 A1 | 17-01-1993 |
| | | | DE 69208957 D1 | 18-04-1996 |
| | | | DE 69208957 T2 | 02-10-1996 |
| | | | DK 523315 T3 | 29-07-1996 |
| | | | EP 0523315 A1 | 20-01-1993 |
| | | | ES 2084856 T3 | 16-05-1996 |
| | | | IL 101118 A | 05-12-1996 |
| | | | JP 2579262 B2 | 05-02-1997 |
| | | | JP 5097683 A | 20-04-1993 |
| | | | KR 9705182 B1 | 14-04-1997 |
| | | | MX 9200902 A1 | 01-01-1993 |
| | | | NO 304349 B1 | 07-12-1998 |
| | | | US 5228434 A | 20-07-1993 |
| US 4113883 | A | 12-09-1978 | GB 1499819 A | 01-02-1978 |
| | | | AU 502716 B2 | 02-08-1979 |
| | | | AU 1330576 A | 27-10-1977 |
| | | | BE 841250 A1 | 28-10-1976 |
| | | | CA 1060799 A1 | 21-08-1979 |
| | | | DE 2618958 A1 | 11-11-1976 |
| | | | DK 182176 A | 30-10-1976 |
| | | | FI 761158 A | 30-10-1976 |
| | | | FR 2309214 A1 | 26-11-1976 |
| | | | IE 42794 B1 | 22-10-1980 |
| | | | IL 49428 A | 15-06-1978 |
| | | | JP 51133429 A | 19-11-1976 |
| | | | JP 60026767 B | 25-06-1985 |
| | | | NL 7604137 A | 02-11-1976 |
| | | | NO 761477 A | 01-11-1976 |
| | | | NZ 180580 A | 24-08-1984 |
| | | | SE 7604892 A | 30-10-1976 |
| | | | ZA 7602171 A | 27-04-1977 |
| WO 0004909 | A | 03-02-2000 | DE 19833014 A1 | 27-01-2000 |
| | | | AU 5410499 A | 14-02-2000 |
| | | | WO 0004909 A2 | 03-02-2000 |
| | | | EP 1100514 A2 | 23-05-2001 |
| WO 0053192 | A | 14-09-2000 | DE 19910986 A1 | 21-09-2000 |
| | | | AU 3287500 A | 28-09-2000 |
| | | | WO 0053192 A1 | 14-09-2000 |
| | | | EP 1158992 A1 | 05-12-2001 |
| | | | NO 20014379 A | 07-11-2001 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/10401

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/02 A61P23/00 //A61K33/00,31:02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, PHARMAPROJECTS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | EP 0 523 315 A (UNION CARBIDE IND GASES TECH) 20. Januar 1993 (1993-01-20) *siehe Zusammenfassung, Spalte 3, Zeilen 44-55, Anspruch 1* | 1-18 |
| X | US 4 113 883 A (BAGNALL ROBERT DAVID) 12. September 1978 (1978-09-12) *siehe Zusammenfassung, Spalte 1, Zeilen 31-46* | 1-18 |
| X | WO 00 04909 A (MESSER GRIESHEIM GMBH ; NEU PETER (DE); IGLHORST RALF (DE); PILGER) 3. Februar 2000 (2000-02-03) *siehe Zusammenfassung, Seite 2, Absatz 2, Seite 3, Absatz 2, Zeilen 9-13, Anspruch 6* | 1-18 |
| | --- | |
| | --- -/- | |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Stehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Januar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

13/02/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stoltner, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT7EP 01/10401

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| Y,P | WO 00 53192 A (PETZELT CHRISTIAN ;KOX WOLFGANG J (DE); AGA AB (SE)) 14. September 2000 (2000-09-14) *siehe Zusammenfassung, Seite 6, Absatz 2, Ansprüche 1, 12-14* | 1-18 |
| Y | F. GIUNTA ET AL.: "Xenon: A review of its anaesthetic and pharmacological properties" APPLIED CARDIOPULMONARY PATHOPHYSIOLOGY, Bd. 6, Nr. 2, 1996, Seiten 95-103, XP002188236 *siehe Zusammenfassung, Seite 95, Spalte links, "introduction"* | 1-18 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

Alle zur selben Patentfamilie gehören

Inte les Aktenzeichen

PCT/EP 01/10401

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0523315 | A | 20-01-1993 | US 5099834 A | 31-03-1992 |
| | | | AT 135201 T | 15-03-1996 |
| | | | BR 9201376 A | 21-09-1993 |
| | | | CA 2062137 A1 | 17-01-1993 |
| | | | DE 69208957 D1 | 18-04-1996 |
| | | | DE 69208957 T2 | 02-10-1996 |
| | | | DK 523315 T3 | 29-07-1996 |
| | | | EP 0523315 A1 | 20-01-1993 |
| | | | ES 2084856 T3 | 16-05-1996 |
| | | | IL 101118 A | 05-12-1996 |
| | | | JP 2579262 B2 | 05-02-1997 |
| | | | JP 5097683 A | 20-04-1993 |
| | | | KR 9705182 B1 | 14-04-1997 |
| | | | MX 9200902 A1 | 01-01-1993 |
| | | | NO 304349 B1 | 07-12-1998 |
| | | | US 5228434 A | 20-07-1993 |
| US 4113883 | A | 12-09-1978 | GB 1499819 A | 01-02-1978 |
| | | | AU 502716 B2 | 02-08-1979 |
| | | | AU 1330576 A | 27-10-1977 |
| | | | BE 841250 A1 | 28-10-1976 |
| | | | CA 1060799 A1 | 21-08-1979 |
| | | | DE 2618958 A1 | 11-11-1976 |
| | | | DK 182176 A | 30-10-1976 |
| | | | FI 761158 A | 30-10-1976 |
| | | | FR 2309214 A1 | 26-11-1976 |
| | | | IE 42794 B1 | 22-10-1980 |
| | | | IL 49428 A | 15-06-1978 |
| | | | JP 51133429 A | 19-11-1976 |
| | | | JP 60026767 B | 25-06-1985 |
| | | | NL 7604137 A | 02-11-1976 |
| | | | NO 761477 A | 01-11-1976 |
| | | | NZ 180580 A | 24-08-1984 |
| WO 0004909 | A | 03-02-2000 | SE 7604892 A | 30-10-1976 |
| | | | ZA 7602171 A | 27-04-1977 |
| | | | DE 19833014 A1 | 27-01-2000 |
| | | | AU 5410499 A | 14-02-2000 |
| WO 0053192 | A | 14-09-2000 | WO 0004909 A2 | 03-02-2000 |
| | | | EP 1100514 A2 | 23-05-2001 |
| | | | DE 19910986 A1 | 21-09-2000 |
| | | | AU 3287500 A | 28-09-2000 |
| | | | WO 0053192 A1 | 14-09-2000 |
| | | | EP 1158992 A1 | 05-12-2001 |
| | | | NO 20014379 A | 07-11-2001 |